Lane Medical Library

Die Verwendung von Pyramidon bei Typhus.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg.

Vorgelegt von

Dipl.-Ing. chem. Alois August Mayer

aus

Kaiserslautern.

1928

Buchdruckerei Pfälzer Volksbote A.-G., Kaiserslautern.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg.

Dekan:
Prof. Dr. Sachs

Referent:
Prof. Dr. Gessler.

1928.

Die Behandlung des Typhus abdominalis ist schon immer mehr oder weniger umstritten gewesen, sowohl in diätetischer wie in therapeutischer Hinsicht.

Während die einen in Bezug auf die Ernährung eine streng flüssige Kost forderten, um bei im Vordergrund stehenden Magen-Darmerscheinungen die Gefahren einer Darmblutung bezw. Perforation nicht zu vergrößern, verlangten die anderen unter Hinweis darauf, daß der Speisebrei auf dem Wege zum Darm bereits eine so weiche Konsistenz angenommen habe, daß mechanische Läsionen durch ihn kaum mehr in Betracht kommen könnten, eine festere kalorienreiche Kost, um bei den hohen Anforderungen an die Reservekräfte des Körpers während der Fieberperiode diese möglichst zu schonen.

In der Therapie des Abdominaltyphus stehen sich Bädertherapie und medikamentöse antipyretische Behandlung gegenüber. Zweifellos spielte die Bädertherapie eine bedeutsame Rolle und wohl hat sie noch heute, wenn auch eingeschränkt durch eine strengere Indikationsstellung, für eine Reihe von Fällen ihre Berechtigung behalten; aber diese Bäderbehandlung hat schon allein in technischer Hinsicht ihre Schwierigkeiten, die umso mehr ins Gewicht fallen, wenn es sich um große Krankenhäuser mit einer hohen Anzahl von Patienten in Zeiten ausgedehnter Epidemien handelt und wenig Personal zur Verfügung steht. Hier wird eine Bädertherapie in größerem Umfange geradezu zur Unmöglichkeit, weil es außer an den nötigen Einrichtungen an dem ausreichenden geschulten Pflegepersonal fehlt.

Da war nun die Entdeckung medikamentöser Fiebermittel und ihre Herstellung durch die chemisch-pharmazeutische Industrie eine willkommene Bereicherung der Therapie. Und als nun die chemische Industrie daranging, die Fiebermittelsynthese ganz systematisch auszubauen und dauernd

neue Mittel auf den Markt brachte, setzte man immer größere Hoffnungen auf diese Mittel, zumal man noch im Fieber, wenn auch nicht gerade mehr die Krankheit, aber doch einen Teil der Krankheit erblickte.

Heute, wo man weiß, daß das Fieber hauptsächlich eine Abwehrreaktion des Körpers auf den Infekt darstellt und wo man vermutet, daß es nicht immer zweckmäßig ist, das Fieber unter allen Umständen zu unterdrücken, haben sich die Anschauungen über den Wert der Antipyretika geändert.

So folgte der anfänglichen Begeisterung bald Skepsis und schließlich von vielen Seiten strikte Ablehnung, die sich vor allem gegen die zahlreichen schädlichen Auswüchse mit Recht wandte.

Aber damit, daß man den Temperaturverlauf wieder unbeeinflußt ließ, war in vielen Fällen weder der Kranke noch der Arzt zufrieden. Eine ganze Reihe von subjektiven Beschwerden und auch Krankheitserscheinungen, wie sie gerade dem Typhus zukommen, forderten therapeutisches Eingreifen. Und so erinnerte man sich wieder der Erfolge, die man ehedem auf Grund zuverlässiger Beobachtungen der antipyretischen Therapie zugeschrieben hatte.

Unter der Unmenge neuer Mittel zeichnete sich vor allem das Pyramidon aus wegen seiner geringen Nebenwirkungen und seiner relativen Unschädlichkeit.

Valentini hat 1903 zuerst systematisch, aber nicht etwa schematisch, Pyramidon in die Behandlungsweise des Typhus eingeführt und dabei recht günstige Resultate erzielt; eine ganze Reihe anderer Beobachter berichtet später ebenfalls über gute Erfahrungen mit Pyramidon, besonders nachdem man gelernt hatte, richtig zu dosieren und die anfänglich hohen Einzelgaben zu verringern und auf den ganzen Tag zu verteilen.

Auch wir haben an unserer Klinik schon seit Jahren in einer Reihe von Fällen Pyramidon gegeben und dabei gute Erfolge gesehen, und zwar haben wir damit behandelt benommene, schwer Kranke, ausgeschlossen dagegen solche mit Darmblutungen, schlechtem Kreislauf und Anzeichen von Herzschwäche.

Wir gingen im allgemeinen folgendermaßen vor: Zunächst wird die Körpertemperatur am besten vormittags durch einige Pyramidongaben von 0,1—0,15 — in Abständen von 1 Stunde gegeben — zum Absinken gebracht; dann nehmen

wir weiterhin mindestens jede Stunde eine Temperaturmessung vor. Sobald die Temperatur anfängt zu steigen, bekommt der Kranke wieder 0,1 g Pyramidon (evtl. 0,05 oder 0,15 je nach der Tendenz der Steigung); sinkt dagegen die Temperatur, so bekommt er nichts, bleibt sie gleich, so kann man nichts oder 0,05 geben. Auf diese Art und Weise gelingt es in sehr vielen Fällen, die Temperatur ziemlich konstant um 37° zu halten. Aber selbst der Erfahrene kann nicht immer plötzliche Temperaturanstiege und, wenn er dann große Dosen gibt, schnelle Temperaturstürze vermeiden. Nachts werden die Messungen nur alle 2—3 Stunden durchgeführt, oder aber, wenn die Kranken schlafen, von der Messung überhaupt Abstand genommen, da erfahrungsgemäß das Fieber während des Schlafes nicht zu steigen pflegt. Allerdings ist die Durchführung der Behandlung nicht gerade leicht, da sie große Sachkenntnis und viel persönliche Uebung erfordert und auch an die Zuverlässigkeit und Erfahrung des Personals hohe Anforderungen stellt. Am besten ist es, wenn man eine besonders erfahrene tüchtige Schwester mit dieser Aufgabe betraut.

Im allgemeinen erreicht man so mit Dosen von täglich 1,0 g bis 1,5 g die gewünschte Wirkung, aber gelegentlich scheuen wir auch größere Mengen bis 2,0 g und darüber (2,4) keineswegs.

Eine früher sehr viel und ernsthaft erörterte Frage war, ob die antipyretische Behandlungsweise des Typhus eine Vermehrung der Rezidive bringe. Viele Aerzte, selbst solche, die vordem die energischsten Vorkämpfer jener Therapie waren, wollten die Möglichkeit einer ungünstigen Wirkung in jenem Sinne nicht von der Hand weisen, so Liebermeister, Biermer, Leyden und Holtdamer. Auch wir hatten den Verdacht, als ob die pyramidonbehandelten Fälle eher zu Rezidiven und Komplikationen neigten, allerdings ohne dafür zunächst im einzelnen greifbare Belege anführen zu können.

So wurde schließlich der Wunsch laut, die Verhältnisse bei der Pyramidonbehandlung des Typhus näher zu studieren und womöglich einheitliche Gesichtspunkte für eine solche Therapie zu gewinnen.

Um ein möglichst einheitliches Material für diese Betrachtung zu haben, wurden nur die Fälle nach dem Kriege an unserer Klinik aus den Jahren 1919 mit 1927, im ganzen 213 Fälle von Typhus, ausgewählt und einer genauen Prüfung

unterzogen; davon wurden die nicht ganz sicheren, ebenso die abortiv verlaufenen und leichten Fälle ausgeschieden (und die tödlich verlaufenen Fälle 23), wobei Wert darauf gelegt wurde, den Fällen, die mit Pyramidon behandelt wurden, etwa gleichwertige solche Fälle gegenüberzustellen, bei denen Pyramidon nicht verabreicht wurde. So verblieben 123 Typhusfälle, wovon 32 mit Pyramidon behandelt waren. Unter letzteren sind nur solche berücksichtigt mit länger dauernder Behandlung, solche mit 2—3tägiger Pyramidondarreichung sind außer Acht gelassen. Wenn man als Maßstab für die Gleichwertigkeit der Fälle den Zeitpunkt gelten lassen will, an dem die ungestörte Rekonvaleszenz beginnt, so ergibt sich für die Fälle, in denen kein Pyramidon gegeben wurde, der 51. Tag im Durchschnitt und für die „Pyramidon"fälle der 52. Tag im Durchschnitt als der Zeitpunkt, von dem ab Temperaturen nicht mehr aufzutreten pflegen. Der Berechnung dieses Zeitpunktes ligt der anamnestische Beginn der Erkrankung zu Grunde.

Ueber die Frage der Rezedive und ihre Häufigkeit in den Fällen, die mit und ohne Pyramidon behandelt worden sind, gibt die folgende Tabelle ein anschauliches Bild.

	Zahl der Fälle	Rezidive in Fällen	%
ohne Pyramidon	91	20	22 %
mit Pyramidon	32	8	25 %

Bei der Berechnung der Anzahl der Rezidive sind die durch Komplikationen wie Angina, Cholecystitis, Empyem usw. bedingten Temperaturanstiege, soweit sich eben ein solcher Zusammenhang feststellen ließ, nicht in Betracht gezogen worden. So finden sich demnach in den 32 „Pyramidon"fällen 8 Fälle, die ein (bezw. einmal zwei) Rezidive aufweisen und unter den 91 übrigen Fällen weisen 20 ein Rezidiv bezw. drei Fälle davon zwei bis drei Rezidive auf.

In Prozente umgerechnet, ergibt sich demnach mit 25 bezw. 22 % eine annähernde Uebereinstimmung in beiden Gruppen hinsichtlich der Häufigkeit der Rezidive.

Dem geringen Ueberwiegen der Rezidive bei den Pyramidonfällen kommt kaum mehr als eine Zufallsbedeutung zu. Es muß also angenommen werden, daß durch die Pyramidondarreichung keine Vermehrung der Rezidive eintritt. Auch Curschmann spricht sich durchaus in dem Sinne aus, daß die antipyretische Behandlungsweise beim Typhus die Rezidivzahl nicht erhöht.

Wie die Rezidive zahlenmäßig, so halten sie sich der Schwere und Dauer nach in beiden Gruppen durchaus das Gleichgewicht:

	Dauer der Rezidive	durchschnittlicher Höhepunkt
mit Pyramidon	11 Tage	39,2°
ohne Pyramidon	11 Tage	39,4°

Die mittlere Dauer der Rezidive mit 11 bezw. 10 Tagen und der mittlere Höhepunkt mit 39,2 bezw. 39,4° sind eindeutige Befunde, die ebensowenig wie die Häufigkeit der Rezidive gegen die Pyramidonbehandlung sprechen.

Prüft man des weiteren die Verhältnisse bezüglich der Komplikationen in beiden Gruppen, so zeigt sich zunächst einmal eine ungefähre Uebereinstimmung in der Häufigkeit der Komplikationen:

	Zahl	Komplikationen		
			%	(Bronchopneum.)
mit Pyramidon	32	10	31	(—)
ohne Pyramidon	91	28	31	(6)

Untersucht man aber die Art der Komplikationen näher, so ergibt sich ein wesentlicher Unterschied in beiden Gruppen bezüglich der Bronchopneumonien. Es weisen nämlich die Fälle, die nicht mit Pyramidon behandelt worden sind, eine Reihe sicherer Bronchopneumonie-Komplikationen auf, während in den Pyramidonfällen sichere Bronchopneumonien nicht nachgewiesen werden konnten.

Diese Feststellung gewinnt noch mehr an Wert, sobald man die einzelnen Komplikationen nach der Häufigkeit ihres Vorkommens ordnet; es treffen dann — um nur die häufigsten zu nennen — auf unsere 123 Typhus-Fälle 6 sichere Bronchopneumonien 5 Fälle mit Abszessen, 4 mit Gallenblasenaffektionen, 4 mit Spondylitiden bezw. Periostitiden. Also steht die Bronchopneumonie an erster Stelle unter den möglichen Komplikationen.

Wenn es nun auch nicht erlaubt sein mag, aus einem verhältnismäßig so kleinen Material eine definitive Schlußfolgerung zu ziehen, so geht man trotzdem wohl nicht zu weit in der Annahme, daß die Bronchopneumonie in frühzeitig pyramidonbehandelten Fällen eine größere Seltenheit zu sein scheint.

Diese Annahme ist ohne weiteres verständlich, wenn man die Tatsache berücksichtigt, daß bei Pyramidon-

darreichung das Sensorium und damit die Atmung auffallend besser werden. Diese Wirkung von Pyramidon ist so eklatant, daß sie immer beobachtet werden kann, auch dann, wenn einmal die Temperatur auf Pyramidon nicht ausgiebig heruntergeht. Kranke, die völlig teilnahmslos und benommen dalagen und denen das Pyramidon anfänglich nur mit großer Mühe beigebracht werden konnte, erschienen tags darauf leidlich munter; sie wurden zusehends klarer, aßen freiwillig und mit einigem Appetit, ihre motorische Unruhe schwand immer mehr, und was am wertvollsten war, es wurde möglich, die Kranken wieder zu tiefem Atmen zu veranlassen. Daß diese Begleitwirkungen von Pyramidon für die Verhinderung der so gefürchteten Pneumonie sehr viel zu bedeuten haben, liegt auf der Hand.

Nur in einem Falle wurde beobachtet, daß diese Pyramidonwirkung ausblieb, es wurde das Sensorium nicht merklich gebessert, obwohl die Pyramidondarreichung mehrere Tage fortgesetzt wurde. In diesem Falle mußte schließlich das Pyramidon abgesetzt werden, weil auch mit größeren Gaben keine günstige Wirkung zu erzielen war und schließlich die Gefahr des Kollapses bestand. Außer in diesem Falle mußte in noch 6 anderen Fällen von den im ganzen 32 Pyramidonfällen die Behandlung frühzeitig abgebrochen werden, zwar nicht weil etwa das Sensorium nicht gebessert wurde, sondern aus verschiedenen anderen Gründen, weil z. B. der Temperaturverlauf durchaus nicht beeinflußt werden konnte oder aber auch, weil überhaupt von vornherein Neigung zu Kollaps bestand. Grundsätzlich ist bei irgendwelchen Zeichen von Herzinsuffiziens die Pyramidonbehandlung abzubrechen.

In Fällen, die ohne wesentliche Komplikationen verlaufen, ist die Pyramidonwirkung durchweg sehr eindrucksvoll. Bei hoher, langdauernder Continua, je gleichmäßiger sie ist, ist die Pyramidonwirkung umso prägnanter; das sind dann meistens die Fälle, die im weiteren Verlauf keine Redizive mehr zeigen. Bei größeren Schwankungen der Continua von etwa einundeinhalb Grad aufwärts und noch mehr im Stadium ineremenți und decrementi, ist die Einwirkung von Pyramidon auf den Fieberverlauf sehr in Frage gestellt. Rezidive selbst scheinen im allgemeinen durch Pyramidon leichter beeinflußbar zu sein, in verschiedenen Rezidiven wurde Pyramidon mit gutem Erfolg gegeben, schließlich pflegen Rezidive auch nicht sehr schwer zu sein.

Unverkennbar ist die raschere Gewichtszunahme in den Fällen, in denen Pyramidon gegeben wurde; diese ist wohl hauptsächlich die Folge der Wirkung von Pyramidon auf die Hebung des Allgemeinzustandes und der psychischen Verfassung, so daß sich eine größere Eßlust einstellt und der Appetit steigt und manchmal überhaupt erst eine richtige Pflege und Ernährung möglich gemacht wird. Selbst in Fällen, in denen keine rasche vollständige Entfieberung eintritt, ist oft die Gewichtszunahme noch während der Fieberperiode festzustellen, eine Beobachtung, die in den Fällen, in welchen kein Pyramidon gegeben worden ist, nicht gemacht werden konnte.

Aus diesen Gründen verläuft auch die Rekonvaleszens in den „Pyramidon"fällen im allgemeinen wohl etwas günstiger, die Patienten erholen sich besser und sind früher arbeitsfähig.

Unter der Einwirkung des Pyramidon tritt eine mäßige Wasser- und eine erhebliche Kochsalzretention ein (H. Geßler). Diese Feststellungen sind allerdings nicht bei Fiebernden gemacht. Aber immerhin dürften diese beiden Faktoren einen entsprechenden Anteil an der Gewichtszunahme auch bei unseren Typhuskranken haben, denen Pyramidon verabreicht wurde.

Eine Einwirkung von Pyramidon auf die Agglutination ließ sich mangels einer genügend großen Anzahl parallel gehender Angaben nicht genügend verfolgen, höchstens könnte man davon reden, daß man so den Eindruck bekommt, als ob vielleicht das Pyramidon in Fällen mit geringerer Agglutination besser anspricht.

Im übrigen ist hohe Agglutination nicht unbedingt gleichbedeutend mit schwerem Typhus; im Gegenteil kommt es vor, daß Fälle mit hoher Agglutination verhältnismäßig leicht und solche mit geringer Agglutination ziemlich schwer verlaufen.

Ebenso unwahrscheinlich erscheint es, daß eine Einwirkung von Pyramidon auf das Blutbild stattfindet, eine gewisse Beziehung von Pyramidon zur Leukozytenzahl mag schon eher bestehen, aber nicht etwa im Sinne einer Einwirkung von Pyramidon auf diese, sondern vielleicht derart, daß bei höherer Leukozytenzahl geringere Aussichten bestehen durch Pyramidon den Fieberverlauf wirksam zu beeinflussen. So läßt sich tatsächlich in den allermeisten Fällen von Komplikationen, die mit Leukozytose einhergehen, keine

oder wenn schon, dann nur eine geringe Pyramidonwirkung nachweisen.

Die Leukozytose scheint überhaupt auch ein feineres Reagens[1]) auf den Infekt zu sein als die Temperatur insofern, als die Zahlen der Leukozyten früher Schwankungen zeigen, als die Temperaturkurve einen Anstieg erkennen läßt. So ist häufig kurz vor Beginn eines Redizives ein Ansteigen der Leukozytenzahl zu beobachten. Ein ebenso feines, wenn nicht noch besseres Reagens, speziell auf den Beginn eines Rezidives, scheint die Pulskurve zu sein. Es hat sich nämlich beobachten lassen, daß während in der ersten Fieberperiode die Pulskurve immer gegenteilig zur Fieberkurve sich verhält und unter ihr liegt, in den Rezidiven die Pulskurve analog der Fieberkurve verläuft, sie teilweise übersteigt. Und zwar beginnt die Pulskurve zu steigen gleich zu Beginn des Rezidives bezw. schon 1—2 Tage vorher.[2])

Ob eine Einwirkung von Pyramidon auf den Milztumor besteht, läßt sich sehr schwer sagen, obwohl man beobachtet, daß mit dem Fieber im allgemeinen auch der Milztumor zu- und abnimmt.

Wenn wir zusammenfassend die Einwirkung von Pyramidon auf den Abdominaltyphus kennzeichnen wollen, so können wir zunächst ganz allgemein sagen, daß man bei Pyramidon etwa dieselben Einwirkungen auf den Allgemeinzustand findet, wie sie an der Bädertherapie so sehr geschätzt werden. Dabei ist die außerordentliche Vereinfachung in der Behandlung gegenüber der Hydrotheropie so in die Augen springend, daß wir diese fast nur noch in Fällen anwenden, bei denen wir mit Pyramidon nicht zum Ziele kommen, und das sind dann oft diejenigen Kranken, bei denen auch die Bädertherapie als antipyretische Methode versagt.

Da das Bad wohl einerseits Wärme entzieht, anderseits aber gleichzeitig regulatorisch die Wärmeproduktion steigert, wodurch dem Körper wertvolle Energien verloren gehen, und da im Gegensatz dazu nach neueren Versuchen von H. Geßler Pyramidon die Wärmebildung beim Fiebernden deutlich, wenn auch verschieden stark herabsetzt, so ist vom Standpunkt des Energiehaushaltes letzterer Behandlungsweise entschieden der Vorzug zu geben. Denn wir werden uns viel eher zu einer anti-

[1]) vgl. Handb. f. Inf.-Kr., S. 1091. [2]) vgl. Curschmann, S. 345.

pyretischen Behandlungsweise entschließen, wenn wir wissen, daß dadurch nicht eine Erhöhung, wohl aber eine Verminderung der Wärmebildung und demnach eine Ersparnis von Körpersubstanz bewirkt wird, gerade weil die Ernährung im Fieber oft so große Schwierigkeiten bereitet, werden wir eine solche Wirkung begrüßen.

Die klinische Beobachtung zeigt uns neben der antipyretischen vor allem eine Einwirkung auf das Sensorium und das Allgemeinbefinden, eine Wirkung, die sich äußerte in Hebung der Stimmung, Besserung des Appetits und Abnahme der Benommenheit und damit Möglichkeit besserer Atmung. Damit ist auch die Aussicht gegeben, durch Pyramidon die pneumonischen Komplikationen von vornherein zu verhüten, während eine Wirkung auf eine bereits bestehende Pneumonie nicht zu erwarten ist; eine prophylaktische Wirkung auf andere Komplikationen, aber auch eine Begünstigung solcher ist auszuschließen.

In komplizierten Fällen — namentlich bei Tuberkulose, Empyemen und Abszessen, Cholezystitis und anderen — kann man eine Pyramidonwirkung, vornehmlich eine solche auf die Temperatur, nicht erwarten.

Manche Kranke eignen sich überhaupt nicht zur Pyramidonbehandlung, da man zu große Mengen des Mittels zur Erzielung eines Erfolges brauchen würde, weil bei diesen Menschen die Steigerung der Wärmeproduktion eine sehr erhebliche ist. Wir finden dies namentlich bei jungen, kräftigen Menschen im Beginn der Erkrankung, wo wir gerade die stärkste Wirkung des frischen Infektes auf den noch ungeschwächten Körper haben.

Uebrigens sind die Grundlagen hierfür schon in den alten Beobachtungen von Liebermeister über die Chininbehandlung der Typhuskranken gefunden worden; es gibt Typhuskranke, deren Temperatur, namentlich im Anfang der Krankheit, auch durch große Chiningaben nicht herabgesetzt werden kann.

Mit besonderem Nachdruck möchten wir noch betonen, daß es gar nicht so sehr darauf ankommt, die Kranken völlig fieberfrei zu bekommen, als vielmehr die Temperatur niedrig und gleichzeitig möglichst gleichmäßig zu gestalten, da größere Temperaturschwankungen offenbar hohe Anforderungen an die Wärmeproduktion stellen und die Kranken dadurch sehr

stark mitnehmen. Fröste und Schweiße muß man möglichst zu vermeiden suchen.

Die Mehrzahl der Kranken kann so bei 37° und 38° gehalten werden; wo dies nur unter Aufwand großer Pyramidonmengen möglich wäre, genügt es vollständig, wenn eine Temperatur von etwa um 38° festgehalten werden kann.

Von einer spezifischen Einwirkung kann natürlich nicht die Rede sein und eine Vermeidung der mit organischen Veränderungen zusammenhängenden Komplikationen können wir daher nicht erwarten.

Lebenslauf.

Ich bin geboren am 20. 2. 98 als Sohn des Kaufmannes August Mayer in Kaiserslautern. Ich besuchte von Ostern 1904 bis Juli 1908 die Volksschule, von da ab bis Weihnachten 1916 das Humanistische Gymnasium, beide in Kaiserslautern. Weihnachten 1916 trat ich in den Heeresdienst ein, aus dem ich im Februar 1919 entlassen wurde.

Ich bezog darauf die Universität Würzburg zum Studium der Medizin und Chemie und legte mein Diplomexamen in Chemie im Jahre 1923 an der Technischen Hochschule in Karlsruhe ab.

Meine medizinischen Studien setzte ich fort an den Universitäten Wien und Heidelberg. Im Jahre 1926 legte ich mein Physikum und im Jahre 1928 das Staatsexamen, beide in Heidelberg, ab.

Alois August Mayer.